

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 76 18555

(54) [(Quinolyl-4)-3 propyl-1]-4 pipéridines, leur préparation et leur utilisation comme médicaments.

(51) Classification internationale (Int. Cl.²). **A 61 K 31/47; C 07 D 401/06.**

(22) Date de dépôt **18 juin 1976, à 14 h 41 mn.**

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande **B.O.P.I. — «Listes» n. 2 du 13-1-1978.**

(71) Déposant : **SOCIETE D'ETUDES ET D'EXPLOITATION DE MARQUES (MAR-PHA), résidant en France.**

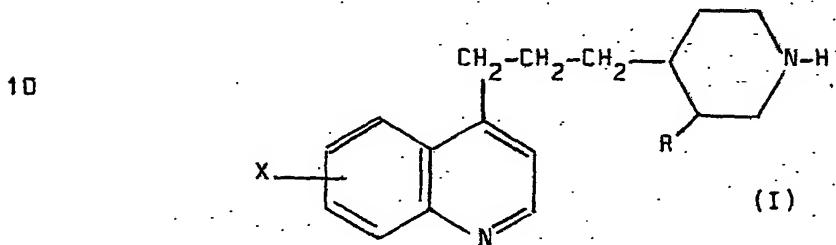
(72) Invention de : **Alain Champseix, Claude Gueremy et Gérard Le Fur.**

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

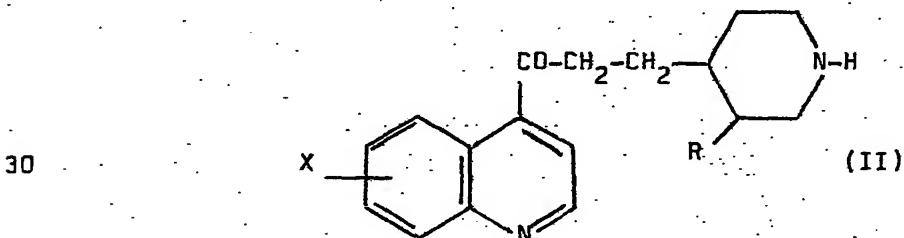
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la quinaléine, utiles notamment pour le traitement des états pathologiques engendrés par une perturbation du fonctionnement des systèmes sérotoninergiques. En particulier, ces composés peuvent 5 trouver des applications comme médicaments psychotropes, plus particulièrement en tant qu'agents antidépresseurs.

Ils peuvent être représentés par la formule :



15 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe alcényle ayant 2 à 4 atomes de carbone, X représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio, chacun de ces groupes pouvant comporter de 1 à 4 atomes de carbone, ou encore un atome d'halogène (chlore, fluor, brome ou iodé), un groupe trifluorométhyle, nitro, 20 hydroxy ou amino, ce dernier étant éventuellement substitué par un ou deux groupe alkyle, par un groupe acyle ou alkylsulfonyle, chacun de ces groupes pouvant comporter de 1 à 4 atomes de carbone.

Les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par réduction des produits de formule (II) :



dans laquelle X et R ont les mêmes significations que dans la formule (I).

35 Pour cette réduction on utilise les méthodes, connues en soi, qui permettent de transformer un groupement CO en groupement CH₂, par exemple celles décrites par R.B Wagner & H.D Zook

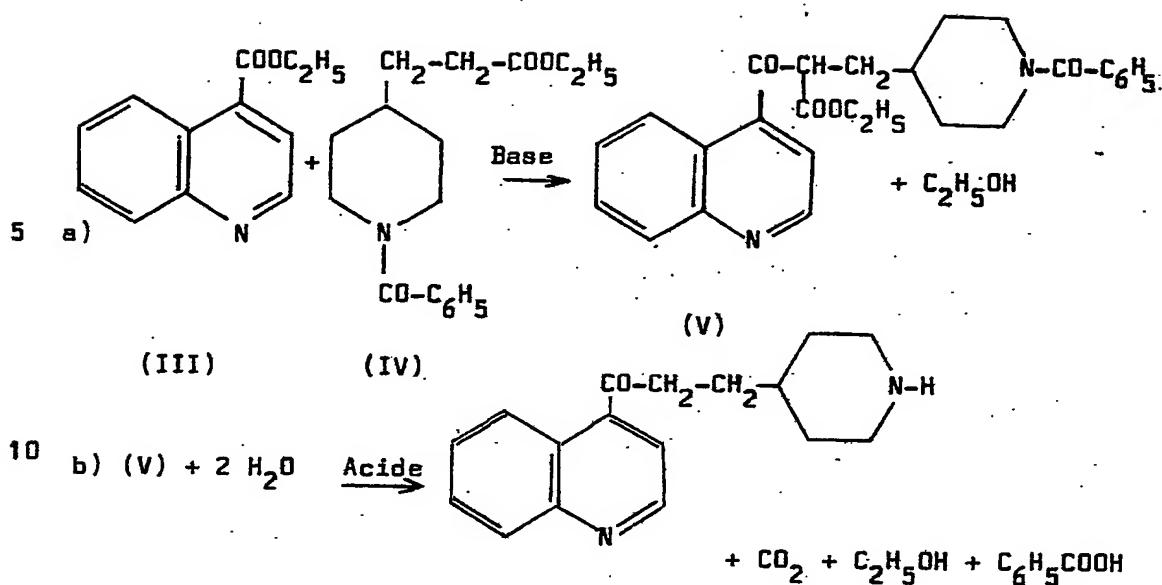
(Synthetic Organic Chemistry, p. 5, J. Wiley & Sons, 1953). On utilise avantageusement comme agent réducteur l'hydrate d'hydrazine en présence d'un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium, au sein d'un solvant tel qu'un alcool.

5 Une variante pour la préparation des produits de formule générale (I) dans laquelle R représente un groupe alkyle consiste à hydrogénier catalytiquement les produits correspondants de formule (I) dans laquelle R représente un groupe alcényle. Cette hydrogénéation peut, par exemple être réalisée à température ambiante, 10 sous une pression ^{d'}hydrogène égale à la pression atmosphérique, au sein d'un solvant inerte tel qu'un alcool (par exemple le méthanol ou l'éthanol) ou un acide (par exemple l'acide acétique), en présence d'un catalyseur tel que le palladium, le nickel, le rhodium, le ruthénium ou le platine.

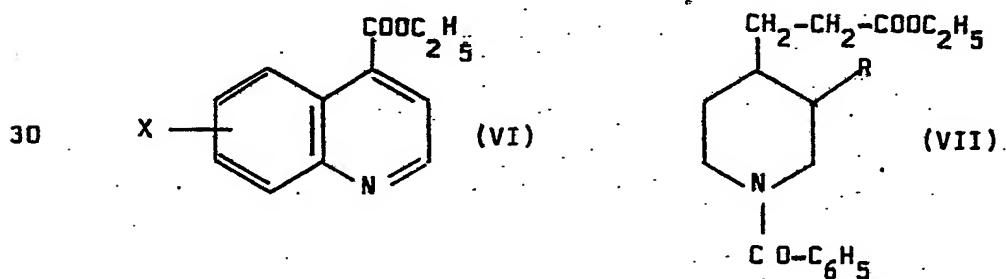
15 Une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel obtenu dans les procédés ci-dessus est traité suivant des méthodes classiques, physiques (évaporation, extraction à l'aide d'un solvant, distillation, cristallisation, chromatographie, etc..) ou chimiques (formation de sel et régénération de la base, etc..) afin d'isoler 20 le produit de formule (I) à l'état pur, soit sous forme de la base libre, soit sous forme d'un sel de celle-ci avec un acide.

25 Les composés de formule (I) sous forme de base libre peuvent éventuellement être transformés en sels d'addition avec un acide minéral ou organique par action d'un tel acide au sein d'un solvant approprié.

Un certain nombre de produits de formule (II) sont déjà connus. Ainsi le produit de formule (II) dans laquelle R et X sont des atomes d'hydrogène a été préparé par P. Rabe [Ber., 55, 532 (1922)] par condensation de l'ester éthylique de l'acide quinoléine carboxylique-4 de formule (III) avec l'ester éthylique de l'acide β -(N-benzoyl-pipéridyl-4) propionique de formule (IV) et hydrolyse du β -céto ester de formule (V) obtenu, selon le schéma réactionnel suivant :



15 Cette méthode a été ultérieurement appliquée, dans son principe, à la préparation de produits de formule (II) dans laquelle R = CH=CH₂ ou C₂H₅, avec X = H, OH, OCH₃, CF₃, alkyle ou halogène (cf brevets US 3 753 992, 3 857 846, 3869 461) et elle peut être étendue à la synthèse de tous les dérivés de formule (II).
20 Il suffit pour cela de remplacer dans la réaction a exposée ci-dessus l'ester de formule (III) par un ester de formule générale (VI), dans laquelle X a les mêmes significations que dans la formule (I), et l'ester de formule (IV) par un ester de formule générale (VII), dans laquelle R a les mêmes significations que dans
25 la formule (I) :



La mise en œuvre des réactions de condensation du type a et des réactions d'hydrolyse du type b fait appel à des

procédés connus en soi [cf respectivement : The acetoacetic acid ester condensation, C.R Hauser et coll., Organic Reactions, Vol.1 p. 266 (Wiley & Sons, 1942) et Cleavage of β -kéto-esters, R.B. Wagner & H.D Zook, Synthetic Organic Chemistry, p. 327 (Wiley & Sons, 1953)].

Dans le cas particulier où $R = CH=CH_2$ ou C_2H_5 avec $X = H$ ou OCH_3 en position 6, les produits de départ de formule (II) peuvent être avantageusement préparés par réarrangement en milieu acide des alcaloïdes majeurs du quinquine et des hydrobases 10 correspondantes [cf S.W. Pelletier, Chemistry of the Alkaloids, p.313 (Reinhold, 1969)]. Ainsi la quinicine (composé de formule II dans laquelle $R = CH = CH_2$ et $X = OCH_3$ en position 6) est obtenue à partir de la quinine ou quinidine et la cinchonicine (composé de formule II dans laquelle $R = CH = CH_2$ et $X = H$) est obtenue à 15 partir de la cinchonine ou cinchonidine.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans la limiter.

EXEMPLE 1.

20 $[(\text{méthoxy-6 quinolyl-4})-\text{3 propyl-1}]$ -4 (S) vinyl-3 (R) pipéridine.

A une suspension de 48 g de quinicine dans 200 ml de diéthylène-glycol et 23 g d'une solution aqueuse à 85 % d'hydrate d'hydrazine, on ajoute 18 g d'hydroxyde de sodium en pastilles. On chauffe lentement et lorsqu'on atteint 110°C le milieu est homogène. 25 On chauffe ensuite pendant 1 h à 130°C puis pendant 2 h à 150°C jusqu'à cessation de dégagement d'azote.

Le milieu réactionnel est jeté dans 1 l d'eau glacée. Une huile relargue qui est extraite par 500 ml d'éther. La phase organique est décantée, lavée, séchée sur sulfate de magnésium 30 puis évaporée. On obtient une huile qui est traitée, en milieu isopropanol (150 ml), par l'acide chlorhydrique. On obtient ainsi 20,5 g du dichlorhydrate de la $[(\text{méthoxy-6 quinolyl-4})-\text{3 propyl-1}]$ -4 (S) vinyl-3 (R) pipéridine, qui fond à 175-180°C.

35 Analyse pour $C_{20}H_{26}N_2O$, 2 HCl

Calculé C = 62,8 H = 7,31 N = 7,31

Trouvé C = 62,5 H = 7,21 N = 7,45

EXEMPLE 2.

$[(\text{quinolyl-4})-\text{3 propyl-1}]$ -4 (S) vinyl-3 (R) pipéridine

En opérant comme à l'exemple 1 mais en partant de la cinchonidine, on obtient la [(quinolyl-4)-3 propyl-1]-4 (S) vinyl-3 (R) pipéridine sous forme de son dichlorhydrate qui fond à 189-191°C.

5 Analyse pour $C_{19}H_{24}N_2$, 2 HCl

Calculé C = 64,55 H = 7,37 N = 7,94

Trouvé C = 64 H = 7,34 N = 7,63

EXAMPLE 3

10 [(méthoxy-6 quinolyl-4)-3 propyl-1]-4 (S) éthyl-3 (R) pipéridine

Une suspension bien agitée contenant 5,5 g de dichlorhydrate de [(méthoxy-6 quinolyl-4)-3 propyl-1]-4 (S) vinyl-3 (R) pipéridine en solution dans 100 ml d'éthanol absolu et 1,5 g de charbon palladié à 10 % de palladium est maintenue à la température ambiante sous une pression d'hydrogène correspondant à une 15 pression de 50 mm d'eau par rapport à la pression atmosphérique, jusqu'à cessation de l'absorption du gaz.

20 Le palladium est ensuite séparé par filtration puis la solution alcoolique est concentrée. On obtient 5,5 g d'un produit brut qui, après recristallisation dans 20 ml d'un mélange 1/1 d'éthanol et d'éther isopropylique, fournit 4,4 g de [(méthoxy-6 quinolyl-4)-3 propyl-1]-4 (S) éthyl-3 (R) pipéridine sous forme de dichlorhydrate fondant à 200°C.

Analyse pour $C_{20}H_{28}N_2O$, 2 HCl

Calculé C = 62,3 H = 7,8 N = 7,28

25 Trouvé C = 62,05 H = 8,04 N = 7,10

EXAMPLE 4

[(quinolyl-4)-3 propyl-1]-4 pipéridine

30 On chauffe une solution de 24 g de (quinolyl-4)-1 (pipéridyl-4)-3 propanone-1 (préparée selon la méthode de R.Rabe, *ibid.* 55, 532, 1922), 85 ml de diéthylène-glycol et 13,5 g d'une solution aqueuse à 85 % d'hydrate d'hydrazine pendant 1 h à 130°C.

35 A la solution homogène obtenue on ajoute, par portions, 31 g d'hydroxyde de potassium en pastilles puis on chauffe pendant 4 h à 140°C jusqu'à cessation du dégagement gazeux. Le milieu réactionnel est jeté dans 500 ml d'eau glacée, puis extrait par 3 fois 100 ml de chloroforme. La phase organique est décantée, lavée,

séchée sur carbonate de potassium puis évaporée. On obtient 23 g de produit brut que l'on traite par l'acide chlorhydrique en milieu isopropanol de façon à former le dichlorhydrate. Ce dernier, après recristallisation dans un mélange éthanol-éther 1/1, font à 170°C.

5 Analyse pour $C_{17}H_{22}N_2$, 2 HCl

Calculé C = 62,8 H = 7,35 N = 8,57

Trouvé C = 61,8 H = 7,45 N = 8,46

10 Propriétés Pharmacologiques :
=====

1°/ Action des produits sur la recapture de la sérotonine :

On sait que les produits antidépresseurs actuellement connus possèdent la propriété d'inhiber la recapture des monoamines cérébrales.

15 L'activité antidépressive des produits selon l'invention a donc été démontrée, *in vitro*, à l'aide du test d'inhibition de la recapture de monoamines cérébrales (sérotonine en particulier) par des synaptosomes de cerveau de rat, selon la méthode de KANNENGIESSER et Coll. (*Biochem. Pharmacol.*, 22, 20 73, 1973).

25 Les résultats, exprimés par une dose inhibitrice 50 % I_{50} qui représente la dose de produit en micromole par litre diminuant de 50 % la recapture de la sérotonine, sont rassemblés dans le tableau suivant :

	Produit	I_{50} (μ M/l)
	ex 1	0,004
30	ex 2	0,035
	ex 3	0,008

On voit que les produits selon l'invention sont des inhibiteurs puissants de recapture de la sérotonine.

2°/ Effet potentialisateur du 5 - HTP :

35 L'efficacité des composés de la présente invention dans le blocage de la recapture de la sérotonine a été aussi démontrée à l'aide du test de potentialisation du 5-hydroxytrypt-

tophane (5-HTP).

Les produits de l'invention possèdent l'intéressante propriété de potentialiser (c'est-à-dire de renforcer) très fortement les effets du 5-HTP, agent précurseur de la sérotonine.

5 Cette propriété a été démontrée *in vivo* chez la souris mâle CD, (Charles River) à l'aide de la technique décrite ci-dessous.

10 On sait que l'administration de 5-HTP par voie parentérale chez la souris entraîne, aux fortes doses, un comportement caractéristique : tremblements, torsions du tronc, déplacements des pattes postérieures, secousses de la tête et motilité générale accrue. Pour mettre en évidence un pouvoir potentialisateur à l'égard du 5-HTP, nous avons donc mis à profit une des propriétés caractéristiques du précurseur de la sérotonine : les 15 tremblements.

15 Le protocole utilisé est inspiré de celui de C. GOURET [J. Pharmacol. (Paris), 5, 453, 1975].

20 On utilise des groupes de 8 souris mâles. Pour les groupes auxquels on administre à la fois le 5-HTP et les produits selon l'invention la chronologie de l'essai est la suivante :

Au temps $t = 0$ on injecte, par voie intrapéritonéale (I.P), 150 mg/kg de 5-HTP sous forme d'une solution aqueuse à 9% de NaCl

25 Au temps $t = 30$ mn on injecte, par voie sous-cutanée (S.C), le produit à tester sous forme d'une solution aqueuse à 9% de NaCl

Au temps $t = 75$ mn on mesure pour chaque animal le tremblement, en utilisant la cotation suivante :

30 0 pas de tremblements
1 tremblements de moyenne intensité
2 tremblements intenses

Pour les groupes "témoin 5-HTP" et "témoin produit" la chronologie est la même sauf que, dans le premier cas, on injecte par voie S.C une solution aqueuse à 9% de NaCl au lieu de la solution de produit et, dans le deuxième cas, on injecte par voie I.P une solution aqueuse à 9% de NaCl au lieu de la solution de 5-HTP. Les

groupes "témoin produit" reçoivent les mêmes doses de produit étudié que les groupes auxquels on administre à la fois le 5-HTP et le produit, ceci afin de rechercher un éventuel effet propre du produit.

5 Pour chaque groupe on totalise le nombre de points et détermine l'indice moyen de tremblement. A partir de là on définit, pour chaque produit testé, une DE 50 qui est la dose de produit en mg/kg pour laquelle on obtient 50 % de l'effet maximum possible, c'est-à-dire un indice moyen de tremblement égal à 1.

10 Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

15	Dose de 5-HTP mg/kg I.P	Produit testé	DE 50 mg/kg S.C
	150	Exemple 1	14
	150	Exemple 2	12

20 A une dose de 25 mg/kg les produits des exemples 1 et 2 ne présentent aucun effet propre (c'est-à-dire aucun effet en l'absence de 5-HTP).

25 Les composés de l'invention sont donc de puissants potentialisateurs du 5-HTP. Ces activités sont en accord avec les remarquables effets inhibiteurs de la recapture de sérotonine observés sur les synaptosomes de rat.

PROPRIETES TOXICOLOGIQUES

30 Les toxicités et symptomatologies aiguës des composés selon l'invention ont été déterminées chez la souris mâle CD₁ (Charles River) par les voies I.V et orale. Les DL₅₀ ont été calculées, après 3 jours d'observation, par la méthode cumulative de J.J. Reed & H. Muench (Amer.J. Hyg., 27, 493, 1938).

35 Les symptomatologies observées aux doses toxiques et subtoxiques sont analogues pour les trois produits et pour les deux voies d'administration utilisées. Elles consistent principalement en catatonie de la queue, tremblements, dépression respiratoire et convulsions cloniques.

Les DL_{50} obtenues sont rassemblées dans le tableau suivant :

5	PRODUITS	TOXICITE AIGUE CHEZ LA SOURIS
		DL_{50} mg/kg P.O
10	EXEMPLE 1	env. 600
	EXEMPLE 2	env. 525
15	EXEMPLE 3	env. 600

Les composés se comportent donc comme des substances relativement peu toxiques chez la souris.

15 UTILISATION THERAPEUTIQUE

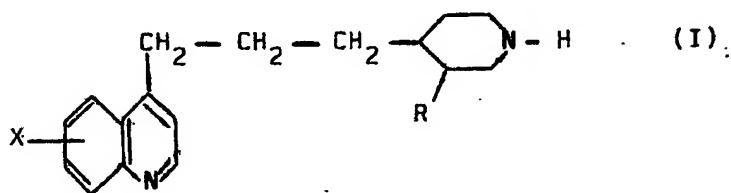
20 Les composés de l'invention et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés en thérapeutique humaine sous forme de comprimés, capsules, gélules, suppositoires, solutions ingérables ou injectables, etc... pour le traitement des états pathologiques engendrés par une perturbation du fonctionnement des systèmes sérotoninergiques, notamment de divers troubles psychiques à composante dépressive.

25 La posologie dépend des effets recherchés et de la voie d'administration utilisée. Par exemple, par voie orale, elle peut être comprise entre 5 et 250 mg de substance active par jour, avec des doses unitaires allant de 1 à 50 mg.

E 387 M

R E V E N D I C A T I O N

Médicament, particulièrement utile comme agent antidépresseur, caractérisé en ce qu'il contient comme ingrédient actif un composé répondant à la formule :



dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant 5 à 4 atomes de carbone ou un groupe alcényle ayant 2 à 4 atomes de carbone, X est un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe alkyle, alcoxy ou alkylthio ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou un groupe trifluorométhyle, nitro, hydroxy ou amino, ce dernier étant éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle ayant 1 à 4 atomes 10 de carbone, par un groupe acyle ayant 1 à 4 atomes de carbone ou par un groupe alkylsulfonyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, ou un sel d'un tel composé avec un acide pharmaceutiquement acceptable.